

Fluoroquinolone抗藥性台灣社區現況 與國際因應對策

郭書辰¹ 石舒嫻² 楊采菱¹ 陳宜君^{1,3} 熊昭² 張峰義⁴ 莊銀清⁵
陳垚生⁶ 馮長風⁷ 張上淳³

國家衛生研究院 ¹感染症與疫苗研究所 ²群體健康研究所

³臺大醫院 內科部感染科

⁴三軍總醫院 內科部感染科

⁵柳營奇美醫院 內科部

⁶高雄榮民總醫院 內科部感染科

⁷台北榮民總醫院 內科部感染科

前 言

Fluoroquinolone(FQ)具有眾多優點，上市後廣泛使用於各種感染症及臨床情境，但也因此在世界各地造成多種病原菌的高抗藥性。為了維護國民健康，避免無藥可醫的困境，以及保護珍貴的醫療資源，先進國家如澳洲與丹麥，從醫療院所及社區，獸醫，畜牧與農業多管齊下，以強而有力的政策與持續的監測系統避免或改善人類病原菌的FQ抗藥性。國家衛生研究院台灣微生物抗藥性監測計畫(Taiwan Surveillance of Antimicrobial Resistance, 簡稱TSAR)長期的調查發現，台灣地區多種社區重要細菌的

FQ抗藥性於2000年後逐年上升。進一步分析全國健保資料庫登記的FQ使用量，FQ在台灣社區使用次數或比率並不高，與歐洲先進地區使用量類似。至於健保之外的使用，如自費醫療，農業或畜牧業使用，並無公開資料可供檢驗。為了保護FQ，並改善人類病原菌的FQ抗藥性，建議參考其他國家成功的經驗，針對抗微生物製劑定期整體盤點檢討，訂定更明確的使用規範以引導醫療及獸醫合理恰當使用，並建立跨領域完整的監測平台與公開資訊以供政策擬定與成果評估，使政策得以順利介入遏止抗藥性上升。

Fluoroquinolone(FQ)具有眾多優點，因此全球廣泛使用

Quinolone(如nalidixic acid)於1960年代上市後廣泛使用於泌尿道感染。其氟化衍生物FQ為更廣效之殺菌抗生素，作用機制是藉由與DNA gyrase或topoisomerase IV的結合，造成DNA分解與細菌死亡[1]。殺菌範圍包含大部份之革蘭氏陽性與陰性菌，因為FQ能進入細胞，也可治療*Chlamydia*，*Mycoplasma*等非典型病原菌，較新的FQ對於厭氧菌也有很好的效果。進入體內後FQ能廣泛分佈於各種組織，因此適應症幾乎包含所有部位的感染，包括泌尿生殖系統，呼吸道，腸胃道，腹內，與軟組織感染等。因其廣效殺菌性，臨床上也常使用於美國FDA未允許適應症(off-label use)。

此外FQ有很高之口服吸收率，且很少有副作用，因此FQ的使用不侷限於醫院的住院病人，而擴展至門診病人及社區診所。其他廣效抗生素則有口服吸收不佳或者腸胃道副作用較高(如口服之amoxicillin/clavulanic acid與ampicillin/sulbactam)等缺點。許多國家因而大量使用FQ，就抗生素全球銷量而言，FQ排名第三[2]。美國調查發現，2002年FQ使用量位居口服抗生素之冠[3]，雖然FQ在歐盟國家僅佔第四位，但2000-2004年調查發現半數國家(10/21)都以大於15%的增加率成長[4]。

FQ廣泛使用已造成各國抗藥性細菌增加

1990年代初期對於ciprofloxacin抗藥的細菌較為少見，即使是容易突變的大腸桿菌也僅有1%的抗藥性；隨著FQ的大量使用，某些國家的泌尿道致病菌的抗藥性可以達到69%，在複雜性泌尿道感染(complicated urinary tract infection)的病原菌甚至有高達98%抗藥性的紀錄[5]。有許多研究發現FQ使用量與其抗藥的關聯性，歐盟各國都發現了FQ抗藥的大腸桿菌，且盛行率逐年上升；希臘使用的FQ高於瑞典許多，因此希臘FQ抗藥的大腸桿菌遠高於瑞典[1]。在加拿大長達九年的多中心研究顯示，門診呼吸道FQ(包含gatifloxacin, gemifloxacin, levofloxacin, moxifloxacin)使用次數成長四倍，同時，不同年齡病人的肺炎雙球菌的抗藥性從0-1.4%上升至4.5-11.6%不等[6]。美國2005年的研究也顯示社區使用FQ量，與醫院內的大腸桿菌抗藥性息息相關[7]。

TSAR調查發現台灣多種社區重要細菌之FQ抗藥性細菌增加

國家衛生研究院執行的台灣微生物抗藥性監測計畫，在醫界的協助下蒐集台灣醫學中心及區域醫院之臨床重要菌株，由感染症與疫苗研究所的微生物諮詢實驗室進行抗生素感受性

測試。從1998年開始(TSAR I)，每兩年進行一次，已順利完成九期之監測計畫(TSAR I - IX, 1998年-2014年)，為台灣少有之長期且全面性的抗藥性微生物監測，其方法學完備而固定，因此極具代表性。而且與台灣院內感染監視系統(Taiwan Nosocomial Infections Surveillance System, 簡稱 TNIS)相互截長補短，相互合作。整合兩者所提供的重要訊息，是國際監測系統中相當被重視的。

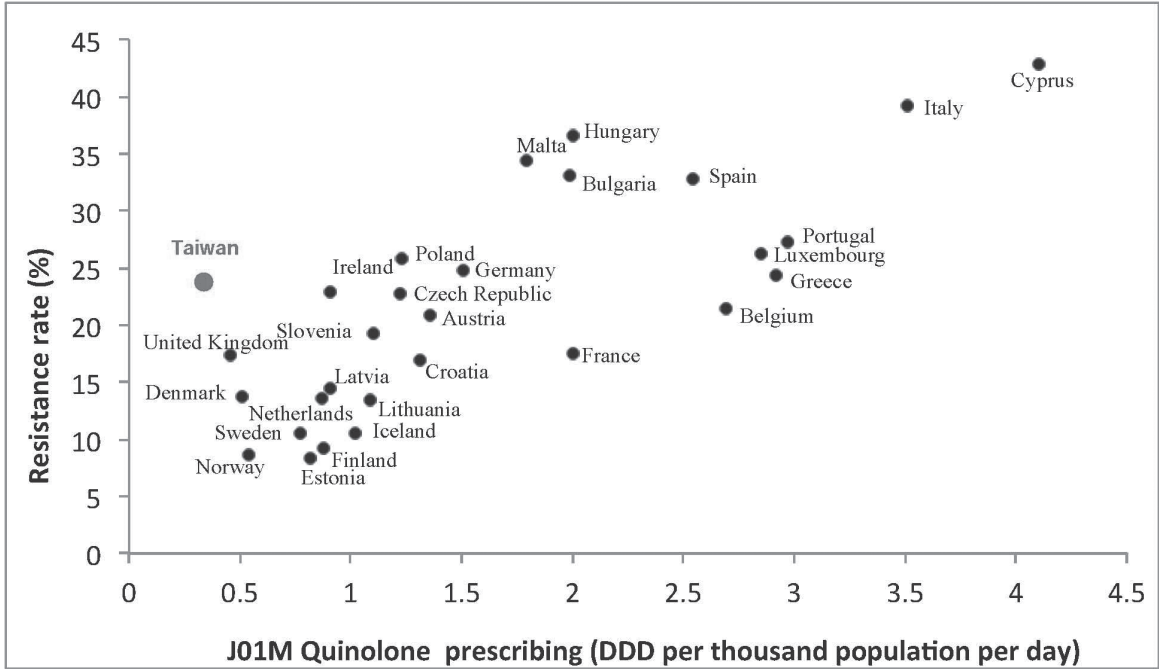
TSAR發現從2004年開始，原本對FQ少有抗藥性的嗜血桿菌(*Haemophilus influenzae*)，對於levofloxacin之抗藥性從2.0%驟升至24.3%，但對其他種類抗生素的抗藥性比例並無如此劇烈的改變[8]。分子流行病學研究，以脈衝場凝膠電泳(pulsed-field gel electrophoresis)與多重基因座序列分型法(multilocus sequence typing)皆顯示抗藥性比率劇烈的改變並非單純之群突發。抗藥機制雖然皆為gyrase或topoisomerase IV之點突變，但改變之氨基酸都不盡相同[8]，這顯示某種生存壓力導致全台灣的嗜血桿菌分別突變。而這樣的現象並不只出現在嗜血桿菌上，TSAR也發現在2000年之後許多社區細菌之FQ抗藥性在上升，包括肺炎雙球菌(*Streptococcus pneumoniae*)，A型鏈球菌(*Streptococcus pyogenes*, 抗藥性8.8%) [9]，與門診尿液中分離的大腸桿菌等(抗藥性26.9%)[10]。在台灣不同區域，多種社區重要細菌對於

FQ抗藥性比率皆上升，其抗藥機制是體染色體之點突變，並非像移動性抗藥基因如此便於傳播，因此我們懷疑抗生素造成的選擇性壓力是最可能的解釋。

台灣健保資料庫登記的FQ門診使用量僅微幅上升

初步分析台灣健保的百萬人資料庫發現，FQ使用量不論是以量(defined daily dose)或就醫次數(package)來看，七成以上之FQ是由門診開立；加上住院病人病況複雜嚴重，醫院對於住院病人之抗生素管制相對嚴格，因此僅針對門診之FQ使用量探討。我們利用門診抽樣檔，統計2000到2010年間之口服門診FQ用量，共有6,002,421次門診，其中796,252(13.3%)有使用抗生素，但僅有17,497(2%)有開立FQ，平均每年使用次數為每千人35次，健保於2001年開始管制急性上呼吸道感染的抗生素使用，口服抗生素總量下降65%，FQ總開立次數從每千人55次降到每千人40次，改變不大。但不同年齡族群FQ使用次數不同，年長者(>65歲)與成人(18到65歲)之FQ開立次數有些微上升，年長者從每年每千人54次成長到87次，成人則是34次上升至39次。至於未成年者(<18歲)之使用次數則有大幅減少，從每年每千人109下降至23次。

與其他抗生素相比，FQ的總使



註:1.可見台灣雖然健保內的使用量不高(粗黑點)，但抗藥性卻遠高於歐洲。

2.歐洲之抗生素用量與抗藥性來自European Centre for Disease Prevention and Control[11]

3.台灣的抗藥資料來自TASR，抗生素使用為健保資料庫中登錄之基層院所使用量

圖一 歐洲與台灣社區2010年，Quinolone用量與侵襲性大腸桿菌抗藥之關聯

用比率約在1.3%到3.7%之間。不同年齡比率不同，最高的比率出現在年長者，也僅為6.8%。與歐美相比FQ在台灣社區使用次數或比率並不高[11]。顯示台灣健保對於FQ的管制十分有效，與歐洲先進地區使用量類似，但如此少的用量卻造成大腸桿菌抗FQ比率到達30%。圖一可明顯看到台灣健保quinolone使用量並不高於歐美，但侵襲性大腸桿菌之抗藥性卻非常高，因此可能有其他來源的抗生素壓力。因為FQ使用並不限於健保，民眾自費使用量與動物使用量皆無法得

知。因此以下參考其他國家對於FQ抗藥性的政策，或許能學習其他國家的經驗。

國際社會對於FQ之監測與政策的成功案例

丹麥，荷蘭等北歐國家與澳洲等國之低抗藥性為世界知名，其成功的因素包含健全的監測系統得以提早警示與評估政策成效，強力的政策得以規範人類與獸醫使用，以及致力於減少畜牧業使用低劑量抗生素作為促進

表一 各國監測系統之比較

國家或地區	監測系統	微生物抗藥性	人類抗生素使用	院內感染	農畜業抗生素使用	獸醫抗生素使用
歐盟	European CDC programs	✓	✓	✓	✓	✓
全球	SENTRY	✓				
丹麥	DANMAP	✓	✓	✓	✓	✓
荷蘭	NETHMAP	✓	✓	✓	✓	✓
瑞典	STRAMA	✓	✓	✓	✓	✓
美國	NARMS, ABCs	✓				
美國	TRUST	✓				
加拿大	CIPARS	✓	✓		✓	✓
韓國	KONSAR	✓				
泰國	NARST	✓				
新加坡	NARS	✓		✓		
中國	MOHNARIN , CHINET	✓				
台灣	SMART	✓				
台灣	TSAR	✓				
台灣	TNIS			✓		

註：僅列出部分知名之監測系統

DANMAP, Danish Integrated Antimicrobial Resistance Monitoring and Research Programme;

STRAMA, Swedish Strategic Programme for the Rational Use of Antibiotic Agents and Surveillance of Resistance;

NARMS, National Antimicrobial Resistance Monitoring System;

ABCs, Active Bacterial Core Surveillance;

TRUST, Tracking Resistance in the United States Today;

CIPARS, Canadian Integrated Program for Antimicrobial Resistance Surveillance;

KONSAR, Korean Nationwide Surveillance of Antimicrobial Resistance;

NARST, National Antimicrobial Resistance Thailand;

NARS, Network for Antimicrobial Resistance Surveillance;

MOHNARIN, Ministry of Health National Antibacterial Resistance Investigation Net China;

CHINET, Chinese Tertiary Hospital;

SMART, Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends

TSAR, Taiwan Surveillance of Antimicrobial. Resistance

TNIS, Taiwan Nosocomial Infections Surveillance System

生長之用等。分點說明如下。

1、建置健全的監測系統

參考國際社會的監測項目(表一)，目前最為完善的包含了微生物抗藥性，人類抗生素使用，院內感染，農業與畜牧業使用，以及獸醫抗生素使用等五大項，代表國家為丹麥，荷蘭，瑞典，以及加拿大等，其他國家或跨國機構大多只有微生物抗藥的監測。而台灣有TSAR監測微生物抗藥性與TNIS監測院內感染，但人類，農業，畜牧業，以及獸醫的抗生素用藥資訊，跟大部份國家一樣是付之闕如。完善的監測系統與公開資料對於制定與評估政策至為重要，因此各先進國的監測系統皆有定期報告，值得一提的是歐盟資訊的呈現方式是採互動式，依照使用者需求給與不同資訊，不同國家，不同年度的使用量或抗藥性都能用地理分佈或圖表呈現，如此便利的設計能縮短查詢時間，使用者不需閱讀整份年報[11]，這樣的設計也能促使各個資訊平台的整合，值得我國參考。

2、規範人類與獸醫之使用

持續的監測系統與強而有力的政策有助於防患於未然，澳洲的監測系統早期顯示人類或動物身上的細菌FQ抗藥性有逐漸上升的趨勢，因此澳洲較台灣更早限制FQ的使用，由政策強力介入，明確規範如何使用，不會讓醫療人員無所適從。獸醫的使用也有明確的規範可遵循[12]，因此從2006年之後，大腸桿菌之FQ抗藥

性皆小於5%。美國對於FQ的使用並無限制，其抗藥性則達到45%(2008年)[12]。

3、禁止抗生素作為生長促進之用

澳洲也了解到FQ使用量與抗藥性的關聯不僅出現在人類相關的病原菌(如肺炎雙球菌，淋病雙球菌，或傷寒桿菌等)，動物相關病原菌(如曲狀桿菌或非傷寒性沙門氏菌等)也會受到抗生素的影響而抗藥。因此澳洲農業與畜牧業也全面禁止FQ作為生長促進劑[12]。歐洲各國，特別是丹麥，荷蘭皆有嚴格法規把關[13]。近來許多研究也證實了使用抗生素會增加動物身上的抗藥性細菌，而且抗藥性細菌可以傳播到人身上造成疾病，美國曾發現抗藥性大腸桿菌(包含抗磺胺類，quinolone，與廣效性頭孢子素)與家禽身上之抗藥性細菌較為相似，反而不像人身上不抗藥的大腸桿菌[14]。台灣有明文禁止使用，但沒有公開的監測資訊(抗生素銷售量)可供評估。

澳洲多管齊下(規範人類與獸醫使用，禁止畜牧作為生長促進劑)的強力政策使得FQ抗藥性遠低於其他國家[12]。然而有人質疑禁止畜牧業使用是否會造成經濟損失。丹麥是歐盟中率先禁止抗生素當作生長促進之用的國家，從1992到2008，抗生素於豬隻使用量下降一半，但產量反而上升47%[15]，值得各國參考。

結語與建議

TSAR監測顯示台灣FQ抗藥性於社區中快速崛起，但我們進一步的調查顯示台灣健保資料庫登記的FQ門診使用量僅微幅上升，使用次數或比率並不高，與歐洲先進地區使用量類似。為了遏止FQ抗藥性繼續上升，以維護國民健康，避免無藥可醫的困境，以及保護珍貴的醫療資源，政策介入與擬定使用指引勢在必行，然抗生素使用監測系統的建置，整合與公開透明更是制訂與評估政策不可或缺的工具，因此建置人類，農業，畜牧業，以及獸醫界的完整監測系統應為當務之急。此外如此高的FQ抗藥性勢必會影響臨床用藥選擇，台灣醫界對於FQ的指引應該重新審視，並討論如何保護FQ，以增進病人用藥適當性與安全性。

參考文獻

1. Redgrave LS, Sutton SB, Webber MA, et al: Fluoroquinolone resistance: mechanisms, impact on bacteria, and role in evolutionary success. *Trends Microbiol* 2014; 22: 438-45.
2. Hamad B: The antibiotics market. *Nat Rev Drug Discov* 2010; 9: 675-6.
3. Linder JA, Huang ES, Steinman MA, et al: Fluoroquinolone prescribing in the United States: 1995 to 2002. *Am J Med* 2005; 118: 259-68.
4. van de Sande-Bruinsma N, Grundmann H, Verloo D, et al: Antimicrobial drug use and resistance in Europe. *Emerg Infect Dis* 2008; 14: 1722-30.
5. Dalhoff A: Global fluoroquinolone resistance epidemiology and implications for clinical use. *Interdiscip Perspect Infect Dis* 2012; 2012: 976273.
6. Adam HJ, Hoban DJ, Gin AS, et al: Association between fluoroquinolone usage and a dramatic rise in ciprofloxacin-resistant *Streptococcus pneumoniae* in Canada, 1997-2006. *Int J Antimicrob Agents* 2009; 34: 82-5.
7. MacDougall C, Powell JP, Johnson CK, et al: Hospital and community fluoroquinolone use and resistance in *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli* in 17 US hospitals. *Clin Infect Dis* 2005; 41: 435-40.
8. Kuo SC, Chen PC, Shiau YR, et al: Levofloxacin-resistant *Haemophilus influenzae*, Taiwan, 2004-2010. *Emerg Infect Dis* 2014; 20: 1386-90.
9. Lauderdale T-L. Emerging fluoroquinolone-resistant group A *Streptococcus*, Taiwan. Interscience Conference of Antimicrobial Agents and Chemotherapy San Diego, CA, 2015.
10. Wang JT, Chang SC, Chang FY, et al: Antimicrobial non-susceptibility of *Escherichia coli* from outpatients and patients visiting emergency rooms in Taiwan. *PLoS One* 2015; 10: e0144103.
11. European Centre for Disease Prevention and Control. Available: <http://ecdc.europa.eu/en/data-tools/Pages/home.aspx>.
12. Cheng AC, Turnidge J, Collignon P, et al: Control of fluoroquinolone resistance through successful regulation, Australia. *Emerg Infect Dis* 2012; 18: 1453-60.
13. European Union. Ban on Antibiotics as Growth Promoters in Animal Feed Enters into Effect [press release]. (22 December 2005). Available : europa.eu/rapid/press-release_IP-05-1687_en.htm.
14. Johnson JR, Sannes MR, Croy C, et al: Antimicrobial drug-resistant *Escherichia coli* from humans and poultry products, Minnesota and Wisconsin, 2002-2004. *Emerg Infect Dis* 2007; 13: 838-46.
15. Aarestrup FM, Jensen VF, Emborg HD, et al: Changes in the use of antimicrobials and the effects on productivity of swine farms in Denmark. *Am J Vet Res* 2010; 71: 726-33.